

Aus der Frauenklinik der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. med. K. G. Ober

Immuntoleranz
gegen Blutgruppenantigene
im Tierexperiment

(D 29)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von

GEORG JILO

aus Damaskus

Gedruckt mit Erlaubnis
der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg.

Dekan: Professor Dr.med.H.Valentin

Referent: Professor Dr.med.K.G.Ober

Tag der mündlichen Prüfung: 11. April 1970

Immuntoleranz gegen Blutgruppenantigene im Tierexperiment

P. DÖRDELMANN, G. JILO und H. SAALMÜLLER

Universitäts-Frauenklinik Erlangen-Nürnberg (Direktor: Prof. Dr. K.G. OBER)

Eingegangen am 15. Februar 1969*

* In Kurzfassung vorgetragen auf dem „II. Deutschen Kongreß für Perinatale Medizin“ — Berlin 1969



Immune-tolerance to Blood-group Antigens in Animal Experiments

Summary. 200 guinea-pigs showed immunizing tendencies against factor "LW" which is closely related to the Rh'-antigen. In case the antigen was transferred to newborn guinea-pigs already within the first 6 hours after birth, these animals were unable to develop the respective specific antibodies later on. In all of 167 cases an immune-tolerance had developed, which possibly can be explained by a special overburdening of the immature immune-system shortly post partum.

The tendency for immunization against human erythrocytes in general was maintained. It is discussed whether application of the Rh-antigens to human rh-negative new-borns may achieve an immune-tolerance to the Rh-antigen.

Zusammenfassung. 200 Meerschweinchen zeigten eine Immunisierungsbereitschaft gegen den Faktor „LW“, der dem Rh-Antigen nahe verwandt ist. Wurde das Antigen in den ersten 6 Std nach der Geburt bereits auf neugeborene Meerschweinchen übertragen, waren diese später nicht in der Lage, entsprechende spezifische Antikörper zu entwickeln. Es hatte sich in allen von 167 Fällen eine Immuntoleranz ausgebildet, die man vielleicht auf eine spezielle Überbeanspruchung des post partum noch unreifen Immunsystems zurückführen kann. Die Immunisierungsbereitschaft allgemein gegen menschliche Erythrocyten war erhalten geblieben. — Ob durch Zufuhr des Rh-Antigens bei menschlichen rh-negativen Neugeborenen eine Immuntoleranz gegen das Rh-Antigen erreicht werden kann, wird zur Diskussion gestellt.

Mit der Zunahme der operativen Möglichkeiten zum Ersatz menschlicher Organe durch Homotransplantationen hat das Problem der Immuntoleranz eine zentrale Bedeutung erlangt. Immunosuppressive Maßnahmen, mit großen Risiken behaftet, sind notwendig, um die übertragenen Organe von einer Abstoßung zu bewahren oder doch ihre Überlebenszeit zu verlängern. Die Erzeugung einer Immuntoleranz böte eine Möglichkeit, die im Organisationsplan des Einzelindividuums gegebene Immunisierungsbereitschaft durch eine Änderung der Abwehrlage gegen Fremdantigene der species Mensch zu ändern. Sie würde die Aussichten der Greffologie verbessern. Die Ausschaltung der Immunantikörperbildungs-bereitschaft im Blutgruppenantigenbereich würde auch das weiterhin bestehende Problem des blutgruppenbedingten Morbus haemolyticus fetalis lösen.

Nur der frühembryonale Kontakt des Individuums mit seinen eigenen Antigenstrukturen erklärt als Immuntoleranz-Phänomen nach BURNET und FENNER (1949) die Abwesenheit von Autoantikörpern im Normalfall. Man weiß heute, daß die Immuntoleranz-Induktion nicht allgemein von frühembryonalem oder neonatalem Kontakt mit dem Antigen abhängt, gegen welches das Individuum seine Abwehrbereitschaft verlieren soll, sondern daß die Paralyse des spezifischen Immunsystems dann am besten gelingt, wenn das Immunsystem noch unreif ist. Tritt in diesem Entwicklungsstadium eine spezielle Überforderung durch ein Fremdantigen ein, kann es später die entsprechende Immunleistung nicht vollbringen oder nur nach längerer Zeit entwickeln (STEFFEN).

Wenn man Mäuseembryos bereits intrauterin mit dem Gewebe erwachsener Mäuse impft, werden diese später gegen Hauttransplantate der Spenderorganismen tolerant sein (BILLINGHAM u. Mitarb., MITCHINSON).

WOODROFF hat etwa 1955 zwei menschlichen Neugeborenen einen Transplantationscocktail in Form eines gepoolten Gewebeextraktes injiziert und bei den so vorbehandelten Kindern nach 5—6 Jahren die üblichen Abstoßungsreaktionen an Hauttransplantationen vermißt.

Nach mündlicher Mitteilung von Frau Doz. I. ZEISS (†), Max-Planck-Institut für Immunologie, Freiburg i. Br., verzichtete er auf eine Publikation dieses Ergebnisses angesichts der eingeschlossenen Gefahr einer allgemeinen unerwünschten Toleranzinduktion, möglicherweise auch gegen Carcinomzellen. Gleiche Bedenken sind gegen die Erzeugung einer Toleranz gegen Blutgruppenantigene weniger nahelegend.

Das Vorkommen von Blutgruppenchimären bei 80% dizygoter Zwillingsrinder (RENDEL) beruht auf der Einwanderung fremdantigener Erythrocytenpopulationen in den Kreislauf der Zwillinge, der ihnen sogar die Möglichkeit bietet, sich weiter zu vermehren ohne einer Antikörperproduktion des Wirtsorganismus zum Opfer zu fallen (OWEN). Vergleichbare Beobachtungen beim Menschen stammen von DUNSFORD u. Mitarb., BOOTH u. Mitarb., NICHOLAS u. Mitarb.

BRAMBELL u. MITCHINSON versuchten die relativ geringe Immunisierungsbereitschaft rhesusnegativer Frauen, die von rhesuspositiven Müttern abstammten, durch den frühen intrauterinen Kontakt mit dem ihnen selbst fremden mütterlichen Rh-Antigen zu erklären. Auch OWEN u. Mitarb. folgerten aus der Beobachtung, daß Mütter ohne Rh-Antikörperbildung signifikant häufiger selbst von rh-positiven Müttern stammten, auf einen frühen, hier intrauterinen Kontakt zurückgehende, bis zur Geschlechtsreife anhaltende Immuntoleranz gegen das Rh-Antigen.

In dieser Arbeit soll dargelegt werden, ob es über die gezeigte allgemeine Antigentoleranz hinaus möglich ist, eine spezielle Immuntoleranz gegen Blutgruppenantigene tierexperimentell zu induzieren.

Protokoll 1. Serum Nr. 137. Spezifische Antikörperbildung wie bei 83,5% der Kontrolltiere. Nach der 2. Absorption überwiegen die Agglutinationsreaktionen gegen Rh-positive Erythrocyten; nach der 4. Absorption fehlen sie völlig gegen rh-negative Erythrocyten

Test- erythro- cyten	Titer										
	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024	1:2048
a) „Rohtiter“											
A-Rh(+)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
A-rh (-)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—
0-Rh(+)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—
0-rh (-)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—
b) Nach 1. Absorption mit 1/1 Vol. A-rh-negativer Erythrocyten 24 Std bei Zimmertemperatur											
A-Rh(+)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—
A-rh (-)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—
0-Rh(+)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—
0-rh (-)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—
c) Nach 2. Absorption mit 1/1 Vol. A-rh-negativer Erythrocyten 24 Std bei Zimmertemperatur											
A-Rh(+)	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—
A-rh (-)	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—
0-Rh(+)	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—
0-rh (-)	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—
d) nach 3. Absorption mit 1/1 Vol. A-rh-negativer Erythrocyten 24 Std bei Zimmertemperatur											
A-Rh(+)	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—
A-rh (-)	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—
0-Rh(+)	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—
0-rh (-)	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—
e) Nach 4. Absorption mit 1/1 Vol. A-rh-negativer Erythrocyten 24 Std bei Zimmertemperatur											
A-Rh(+)	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—
A-rh (-)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0-Rh(+)	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—
0-rh (-)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Methodisches Vorgehen

Als Versuchstiere dienten uns ingezüchtete Meerschweinchen des Stammes „Pirbright white“, Tierzuchtanstalt Winkelmann Kirchborchen/Paderborn, unausgelesen nach dem Geschlecht. In Anlehnung an SPIELMANN wiesen wir die prinzipielle Immunisierungsbereitschaft des verwendeten Tiermaterials gegen menschliche Blutkörperchen anhand von 200 Meerschweinchen im Gewicht von 200—500 g nach. 150 erhielten jeweils an 7 aufeinanderfolgenden Tagen 3—5mal in Kochsalzlösung bis zum Negativwerden der Sulfosalicylsäureprobe gewaschene Erythrocyten der Gruppe 0-Rh-positiv, 50 der Gruppe 0-rh-negativ in 50%iger NaCl-Aufschwemmung. Am 7. Tag nach der letzten Antigenapplikation gewannen wir durch

Protokoll 2. Serum Nr. 15. Unspezifische Antikörperbildung wie bei 16,5% der Kontrolltiere. Nach der 3. Absorption ist keine verstärkte Agglutination gegen Rh-positive Erythrocyten festzustellen

Test-erythrocyten	Titer										
	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024	1:2048
a) „Rohtiter“											
A-Rh(+)	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—
A-rh (—)	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—
0-Rh(+)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—
0-rh (—)	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—
b) Nach 1. Absorption mit 1/1 Vol. A-rh-negativer Erythrocyten 24 Std bei Zimmertemperatur											
A-Rh(+)	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—
A-rh (—)	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—
0-Rh(+)	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—
0-rh (—)	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—
c) Nach 2. Absorption mit 1/1 Vol. A-rh-negativer Erythrocyten 24 Std bei Zimmertemperatur											
A-Rh(+)	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—
A-rh (—)	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—
0-Rh(+)	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—
0-rh (—)	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—
d) Nach 3. Absorption mit 1/1 Vol. A-rh-negativer Erythrocyten 24 Std bei Zimmertemperatur											
A-Rh(+)	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—
A-rh (—)	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—
0-Rh(+)	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—
0-rh (—)	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—

Herzpunktion 10—15 cm³ Blut für die serologische Auswertung. Das abgesetzte Serum wurde bei 56°C 30 min in einem Wasserbad inaktiviert. Die Titerbestimmung unter geometrischer Verdünnung des Serums erbrachte im NaCl-Milieu unter getrenntem Zusatz einer 3—5%igen Erythrocytenaufschwemmung der Typen 0-Rh, 0-rh-negativ, A-Rh-positiv, A-rh-negativ den Nachweis der Antikörperbildung. Die Ansätze erfolgten jeweils im Tüpfel-Plattenverfahren mit Inkubation in einer feuchten Kammer bei 37°C während 1½ Std. Der bei dieser Bestimmung erhaltene Titerwert lag mit allen verwendeten Testerythrocyten etwa gleich hoch und entsprach einer „Roh“-Antikörperbildung allgemein gegen menschliche Erythrocyten. Nach 1—4maligen Absorptionen mit Erythrocyten des Types A₁-rh-negativ fanden sich bei den meisten der Seren um 3 und mehr Stufen höhere Titerwerte gegen die Blutkörperchen des Rh-positiven Typs als gegen die Blutkörperchen rh-negativen Typs.

Bei 10 Meerschweinchen der gleichen Tiergeneration, die völlig unbehandelt geblieben waren, ließen sich Antikörper gegen die erwähnten menschlichen Testerythrocyten nicht nachweisen.

Ein Beispiel für eine typische Reaktion mit Anti-Rh-Spezifität zeigt Protokoll 1 über das Serum Nr. 137.

Eine unspezifisch negative Reaktion zeigt Protokoll 2 über das Serum Nr. 15.

167 neugeborene Meerschweinchen erhielten in ihren ersten 6 Lebensstunden 0,25 ml einer 50%igen Aufschwemmung 115mal 0-Rh-positiver, 50mal 0-rh-negativer menschlicher Erythrocyten. Bei 45 Tieren wurde die Injektion am nächsten Tag wiederholt. Bei 15 erfolgte darüber hinaus auch am 3. Tag eine intraperitoneale Applikation. Nach 8—10 Wochen wurde bei den jetzt 200—450 g schweren Meerschweinchen, wie im vorausgegangenen Kontrollversuch, an 7 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 1,0 ml einer 50%igen Aufschwemmung von Erythrocyten intraperitoneal gegeben und 7 Tage später durch Herzpunktion Blut zur serologischen Untersuchung gewonnen. Dieses arbeiteten wir analog dem Kontrollversuch auf.

Ergebnisse

Bei 200 Meerschweinchen des Inzuchtstammes war es durch intraperitoneale Applikation menschlicher Erythrocyten möglich, eine Antikörperbildung zu erreichen. Sie ließ sich in einer Agglutinationsreaktion des Serums der immunisierten Tiere gegen menschliche Blutkörperchen der Gruppe 0-Rh-positiv, 0-rh-negativ, A₁-Rh-positiv, A₁-rh-negativ in etwa gleicher Stärke demonstrieren. Nach Absorptionen mit Blutkörperchen der Spezifität A₁-rh-negativ änderte sich das Bild in 83,5% der Fälle, die Rh-positive, in 76%, die rh-negative Erythrocyten erhalten hatten. Hierbei wurden Agglutinationsreaktionen gegen rh-negative Blutkörperchen deutlich zurückgedrängt. Die Reaktionen gegen 0-Rh-positive Blutkörperchen blieben dominierend erhalten. Die so gefundene spezifische Wirksamkeit gegen Rh-positive Blutkörperchen ist nach LEVINE keine anti-Rh-spezifische, sondern identisch mit der Spezifität der von LANDSTEINER und WIENER (1940) in ihrer klassischen Veröffentlichung beschriebenen Antikörper, die sich nach Immunisierung von Meerschweinchen mit Rhesusaffen-Erythrocyten gebildet hatten, welche 85% der Erythrocyten der kaukasischen Rasse agglutinierten und damit als „Rh-positiv“ kennzeichneten. Der heute „LW“ genannte Faktor ist an Rh-positiven menschlichen Blutkörperchen auch noch nachzuweisen, wenn sie bereits von im Menschen gebildeten Rhesus-Antikörpern blockiert sind. Nach MURRAY und CLARK bildet sich der gleiche Antikörper nach Injektion von 0-rh-negativen Erythrocyten.

Bei den 167 Meerschweinchen, die 1—3mal, beginnend unmittelbar nach ihrer Geburt, eine Aufschwemmung von Blutkörperchen intraperitoneal erhalten hatten, ließ sich 8—10 Wochen nach ihrer Geburt die im Kontrollversuch ausgewiesene spezifische Immunisierungsbereitschaft nicht nachweisen. Sie hatten wohl einen „Rohtiter“ gegen menschliche Erythrocyten überhaupt, d. h. alle verwendeten Spezifitäten gebildet. Nach Absorption der Seren mit Erythrocyten, die das Antigen A₁, nicht das Rh-Antigen enthielten (Spezifität A₁-rh-negativ), war es aber in keinem Fall möglich, eine überwiegende Wirksamkeit von Antikörpern gegen Rh-positive Erythrocyten gegenüber einer verminderten Wirksamkeit

Protokoll 3. Serum Nr. 196. Unspezifische Antikörperbildung, wie sie in allen Seren festzustellen war, die von Tieren stammten, welche bereits 6 Std und weniger post partum menschliche Erythrocyten erhalten hatten. Die Absorptionen haben die Titerwerte gesenkt, ohne ein Überwiegen einer Reaktion gegen Rh-positive Erythrocyten hervorzubringen

Test- erythro- cyten	Titer										
	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024	1:2048
a) „Rohtiter“											
A-Rh(+)	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—
A-rh (—)	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—
0-Rh(+)	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—
0-rh (—)	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—
b) Nach 1. Absorption mit 1/1 Vol. A-rh-negativer Erythrocyten 24 Std bei Zimmertemperatur											
A-Rh(+)	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—
A-rh (—)	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—
0-Rh(+)	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—
0-rh (—)	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—
c) Nach 2. Absorption mit 1/1 Vol. A-rh-negativer Erythrocyten 24 Std bei Zimmertemperatur											
A-Rh(+)	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—
A-rh (—)	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—
0-Rh(+)	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—
0-rh (—)	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—
d) Nach 3. Absorption mit 1/1 Vol. A-rh-negativer Erythrocyten 24 Std bei Zimmertemperatur											
A-Rh(+)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
A-rh (—)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0-Rh(+)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0-rh (—)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

gegen rh-negative Erythrocyten festzustellen. Im Unterschied zu den Kontrolltieren wurden durch diese Absorptionen die Titerwerte gleichmäßig erniedrigt, womit jegliches Fehlen der im Kontrollversuch ausgewiesenen Immunisierungsbereitschaft augenfällig wurde. Protokoll 3 zeigt die Serumuntersuchung eines Meerschweinchens, das post partum mit 0-Rh-positiven Erythrocyten vorgeimpft und im Alter von 8—10 Wochen erfolglos einem Immunisierungsversuch mit Erythrocyten gleichen Antigencharakters unterzogen worden war.

10 Meerschweinchen der gleichen Generation wurden als Neugeborene nicht geimpft, jedoch einer vollen Immunisation im gleichen Alter und bei gleichem Gewicht wie die vorgeimpften Tiere mit 0-Rh-positiven Erythrocyten unterzogen. Alle 10 von ihnen gewonnenen Seren ließen nach Absorptionen mit A₁-rh-negativen Blutkörperchen eine überwie-

gende Antikörperwirksamkeit gegen Rh-positive menschliche Erythrocyten erkennen.

Bei 10 Meerschweinchen dieses Alters, die weder post partum vorgeimpft noch später einer Immunisierung unterlegen hatten, waren keinerlei gegen menschliche Blutkörperchen gerichtete Antikörper nachzuweisen.

Besprechung

Wir beobachteten nach Injektion menschlicher Erythrocyten eine durch die dominierende Agglutination Rh-positiver Blutkörperchen zu erkennende, gegen den von LINDSTEINER und WIENER als Rh-Faktor angesprochenen, später als Antigen „LW“ bezeichneten Faktor gerichtete Immunisierungsbereitschaft unserer Meerschweinchen. Sie entfiel völlig, wenn die neugeborenen Meerschweinchen sofort nach der Geburt mit Erythrocyten geimpft worden waren. Nach 8—10 Wochen waren sie nicht in der Lage, entsprechende spezifische Antikörper zu bilden. Es zeigte sich eine allgemeine, gegen menschliche Blutkörperchen gerichtete Agglutination mäßigen Umfanges, die durch die Vorimpfung post partum nicht unterdrückt worden war. Die Auslöschung der den Meerschweinchen eigenen Antikörperbildungsbereitschaft gegen den Faktor „LW“, der dem Rh-Faktor nahe verwandt ist, wurde wahrscheinlich veranlaßt durch eine Überbeanspruchung des noch nicht ausgereiften Immunsystems durch Antigenzufuhr post partum.

Die von WOODROFF beim menschlichen Neugeborenen induzierte Immuntoleranz durch Gabe eines Gewebeextraktes ließ sich also beim Meerschweinchen nicht in vergleichbarer Form durch die Gabe von menschlichen Erythrocyten reproduzieren. Es bildeten sich trotz des Frühkontaktes mit menschlichem Blutgruppen-Antigen serologische Antikörper allgemein gegen menschliche Blutkörperchen. Wir konnten jedoch demonstrieren, daß sich eine Immuntoleranz gegen einen Sonderfaktor menschlicher Erythrocyten erreichen läßt. Das kann als Modellfall dafür genommen werden, daß vielleicht Gaben von Rh-positiven menschlichen Erythrocyten an menschliche rh-negative Neugeborene diesen die Möglichkeit nehmen würde, zu einem späteren Zeitpunkt gegen Rh-positive Erythrocyten Antikörper zu bilden. Die geringere Immunisierungsbereitschaft von rh-negativen Frauen, die bereits intrauterin bei ihren eigenen rh-positiven Müttern Gelegenheit zu einem Frühkontakt mit dem Rh-Antigen haben, zeigte schon, daß die Induzierung einer Immuntoleranz im Rahmen des Rhesusblutgruppensystems diskutiert werden kann.

Literatur

- BILLINGHAM, R. E., L. BRENT, and P. B. MEDAWAR: "Actively acquired tolerance" of foreign cells. *Nature* (Lond.) **172**, 603 (1953).
 BOOTH, P. B., G. PLAUT, J. D. JAMES, E. W. IKIN, PH. MOORES, R. SANGER, and R. R. RACE: Blood chimerism in a pair of twins. *Brit. med. J.* **1957** **I**, 1456.

- BRAMBELL, R., and N. A. MITCHISON: Zit. nach R. R. RACE, and R. SANGER, Blood groups in man, 3rd edit. Oxford: Blackwell Sci. Publ. 1958.
- BURNET, F. M., and F. FENNER: The production of antibodies, 2nd edition. Melbourne: Macmillan 1949.
- DUNSFORD, I., C. C. BOWLEY, A. M. HUTCHISON, J. S. THOMPSON, R. SANGER, and R. R. RACE: A human blood-group chimera. Brit. med. J. **1953**, 81.
- LANDSTEINER, K., and A. S. WIENER: An agglutinable factor in human blood recognizable by immune sera for Rhesus blood. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **43**, 223 (1940).
- LEVINE, P., M. CELANO, R. FENICHEL, and R. SINGER: A "D-like" antigen in Rhesus red blood cells and in Rh-positive and rh-negative red cells. Sci. **133**, 332 (1961).
- A "D-like" antigen in Rhesus-Monkey, human rh-positive and Rh-negative red blood cells. J. Immunol. **87**, 747 (1961).
- MITCHISON, N. A.: Tolerance depending on presence of surviving red cells. Biological problems of grafting. Oxford: Blackwell Sci. Publ. 1959.
- MURRAY, J., and E. C. CLARK: Production of anti-Rh in guinea pigs from human erythrocyte extracts. Nature (Lond.) **169**, 886 (1952).
- NICHOLAS, J. W., W. J. JENKINS, and W. L. MARSH: Human blood chimeras. Brit. med. J. **1957 I**, 1458.
- OWEN, R. D.: Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine twins. Sci. **102**, 400 (1945).
- Evidence for actively acquired tolerance to Rh-Antigens. Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) **44**, 420 (1954).
- Erythrocyte antigens and tolerance phenomena. Proc. roy. Soc. B **146**, 8 (1956).
- RENDEL, J.: Studies of cattle blood groups. III. Blood grouping as a method of diagnosing the zygoty of twins. Acta agric. scand. **8**, 162, 1958.
- SPIELMANN, W.: Versuche zur Gewinnung von Anti-Rh-Serum durch Immunisierung von Meerschweinchen. Arb. Paul Ehrlich-Inst. **48**, 104 (1950).
- STEFFEN, C.: Allgemeine und experimentelle Pathologie, S. 448. Stuttgart: Georg Thieme 1968.
- WOODROFF: Mitteilung von WESTPHAL auf der 105. Verslg. d. Ges. Dtsch. Naturforscher und Ärzte. Heidelberg 1968.

Prof. Dr. P. DÖRDELMANN

~~and Dr. I. ZERN~~

852 Erlangen

Universitäts-Frauenklinik

L e b e n s l a u f

Am 12. Dezember 1938 wurde ich als Sohn des Architekten im Beamtendienst a.D. Nuri Jilo und seiner Ehefrau Adele in Damaskus geboren. Dort besuchte ich bis 1950 die sechsjährige Grundschule, dann bis 1954 die vierjährige Mittelschule. Anschließend wurde ich in die Oberstufe Mathematik und Naturwissenschaften der christlichen Schule zu Damaskus aufgenommen und bestand dort 1957 das Baccalaureat.

Nach dreijährigem Jurastudium in Damaskus begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität Münster/Westf. und legte dort am Ende des Sommersemesters 1963 das Vorphysikum ab. Die ärztliche Vorprüfung absolvierte ich nach dreisemestrigem Studium in Erlangen. Danach setzte ich in Erlangen das klinische Studium fort. Am 25. März 1970 bestand ich hier die ärztliche Prüfung.

Herrn Professor Dr. P. Dördelmann danke ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Besonders danke ich dem Labor der Frauenklinik und den Blutbanken der medizinischen und chirurgischen Universitätsklinik für die materielle Hilfe.

